Über die

N-Methylolverbindungen einiger Säureamide der aliphatischen Reihe und deren Kondensationsprodukte mit sekundären Basen.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät
(II. Sektion)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Juni 1905 von

Eduard Spröngerts
aus Artern (Provinz Sachsen).

München.
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse 1.
1905.

Über die N-Methylolverbindungen einiger Säureamide der aliphatischen Reihe und deren Kondensationsprodukte mit sekundären Basen.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät

(II. Sektion)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt im Juni 1905 von

Eduard Spröngerts

aus Artern (Provinz Sachsen).

München.

Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse 1.

1905.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549027_0225

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. A. Einhorn, auf dessen Anregung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie Herrn Geheimrat Prof. Dr. Adolf Ritter v. Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen.

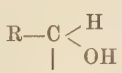
Inhaltsübersicht.

Theoretischer Teil 9
Experimenteller Teil 33
I. N-Methylolverbindungen von Säureamiden einbasischer Säuren der aliphatischen Reihe und deren Kondensationsprodukte mit sekundären Basen 33
N-Methylolisovaleralamid 33
Methylenbisisovaleralamid 34
N-Methylolisovaleralamid und Basen:
Isovaleraldiäthylamidomethylamid 35
Isovaleralpiperidylmethylamid 36
N-Methyloldiäthylacetamid 37
N-Methyloldiäthylacetamid und Basen:
Diäthylacetdiäthylamidomethylamid 37
Diäthylacetpiperidylmethylamid 39
II. N-Methylolverbindungen von Säureamiden zweibasischer Säuren der aliphatischen Reihe und Kondensationsprodukte derselben mit sekundären Basen 39
Symmetrischer Tetraäthyldiamidodimethylharnstoff aus Harnstoff, Formaldehyd und Diäthylamin 39
Symmetrischer Dipiperidyldimethylharnstoff aus Harnstoff, Formaldehyd und Piperidin 40
Diäthylmalonylchlorid 41
N-Dimethyloldiäthylmalonamid 42
N-Diformyldiäthylmalonamid 43
N-Dimethylolmethylenbisdiäthylmalonamid 43
N-Dimethyloldiäthylmalonamid und Basen:
Symmetrisches Diäthylmalontetraäthyldiamidodimethylamid . 44
Diäthylmalondiäthylmonoamidomonomethylamid . . . 45
Symmetrisches Diäthylmalondipiperidyldimethylamid . . 45
Diäthylmalonmonopiperidylmonomethylamid 46
N-Dimethylolsuccinamid 47
III. Formaldehyd und Malonamid 48
Methylendimalonamid 48

Theoretischer Teil.

Bei der Betrachtung chemischer Körperklassen, denen besondere chemische Reaktionen eigentümlich sind, machen wir oft die Beobachtung, dafs einzelne Glieder diese Reaktionen besonders deutlich zum Ausdruck bringen. Ein Beispiel ist der Formaldehyd unter den Aldehyden.

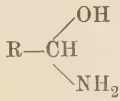
Alle Aldehyde zeichnen sich durch grofse Reaktionsfähigkeit aus, die darauf beruht, dafs die doppelte Bindung des Sauerstoffatoms leicht in eine einfache überzugehen vermag, indem der Sauerstoff sich mit dem Wasserstoff vieler Verbindungen zur Hydroxylgruppe aufrichtet. Aus der Aldehydform entsteht so die Gruppierung



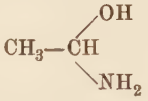
Beim Formaldehyd nun finden wir diese Beweglichkeit des Moleküls besonders stark ausgeprägt, so dafs zahlreiche Verbindungen mit dem Reste $-CH_2OH$, der „Methylol“ genannt wird, existieren.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit solchen Körpern, die die Methylolgruppe am Stickstoff tragen und es ist daher von Interesse, einmal zu betrachten, was bisher über die Einwirkung von Formaldehyd auf Verbindungen, die noch Wasserstoff am Stickstoff enthalten, bekannt ist.

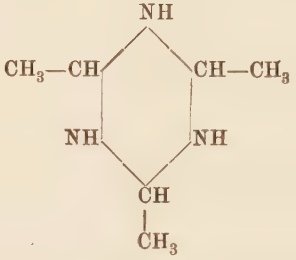
Ammoniak vereinigt sich mit den Homologen des Formaldehyds additionell zu den sogenannten Aldehydammoniaken, Amidoalkoholen, vom Typus



Delépine[1]) hat ein Glied aus der Reihe dieser Verbindungen, den Acetaldehydammoniak



genauer untersucht und gefunden, dafs derselbe über Schwefelsäure im Vakuum unter Wasserverlust übergeht in einen Körper, dem er auf Grund der Analysenzahlen und der Molekulargewichtsbestimmungen die Struktur



zuschreibt.

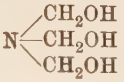
Nach dieser Auffassung wäre der Acetaldehydammoniak als das Hydrat eines Äthylidenimins

$$CH_3CH{=}NH$$

zu betrachten und es ist nicht ausgeschlossen, dafs die höheren Homologen des Acetaldehydammoniaks sich analog verhalten.

Formaldehyd setzt sich mit Ammoniak sofort um zu dem 1860 von Butlerow[2]) entdeckten Hexamethylentetramin.

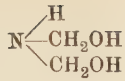
Henry[3]) machte dasselbe zum Gegenstande eingehender Untersuchungen. Es gelang ihm, die Reaktion in einer Zwischenphase festzuhalten und einen Körper zu isolieren, dem er auf Grund einer kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmung und der gefundenen Analysenzahlen die Struktur



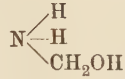
zuschreibt und den er als das Produkt der ersten Einwirkung des Formaldehyds auf Ammoniak auffafst. Derselbe spaltet nach Henry leicht Formaldehyd ab und geht über in Dioxydimethylamin

---

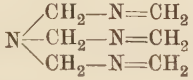
1) Compt. rend. 125, 951 (1897).
2) Ann. 111, 250.
3) Zentr.-Bl. 1903, I, 439.



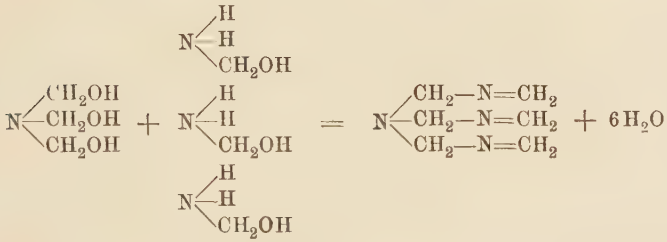
oder in ein Gemisch von Dioxydimethylamin und Oxymethylamin:



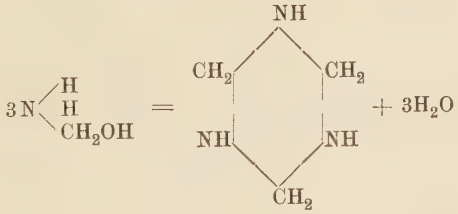
Als Endprodukt entsteht dann Hexamethylentetramin, dem nach Henry die Löseckann'sche[1]) Formel zukommt:



Er denkt dabei vielleicht an folgenden Reaktionsverlauf:



Duden und Scharf[2]) nehmen für das Hexamethylentetramin ringförmige Struktur an. Auch hier kann man sich die Entstehung des Körpers durch intermediäres Auftreten einer Methylolverbindung erklären:



Diese Auffassung würde der Bildung des Äthylidenimins von Delépine[3]) aus Acetalaldehydammoniak unter Wasserabspaltung entsprechen.

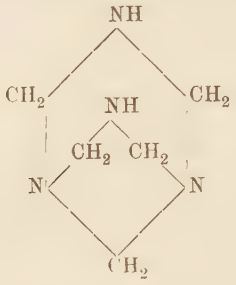
---

1) Chem. Zeitg. 1890, 1408, und Zentr.-Bl. 90, II, 814.

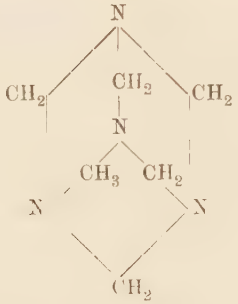
2) Ann. 288, 218.

3) Bull. Acad. Roy. Belg. 1902, 721.

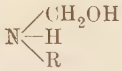
Durch abermalige Einwirkung von Formaldhyd und Ammoniak entsteht dann



Pentamethylentetramin und schliefslich das Hexamethylentetramin



In analoger Weise läfst sich nach Henry[1]) die Einwirkung von Formaldehyd auf primäre Amine deuten. Auch hier treten Monoalkylamin und Formaldehyd zuerst zu Methylolverbindungen vom Typus

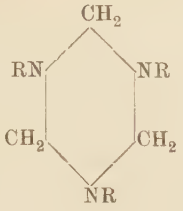


zusammen; aus diesen gelingt es, Wasser abzuspalten, und es entsteht so die Körperklasse

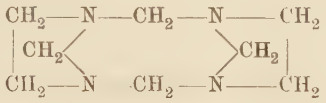
Henry[2]) gab ihr auf Grund seiner Dampfdichtebestimmungen die einfache Formel

1) Bull. Acad. Roy. Belg. [3] 8200 (1893).
2) Bull. Acad. R. B. [3] XXIX, 28, und XXVI, 202.

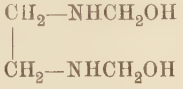
Nach Untersuchungen von Cambier und Brochet[1]) hingegen mufs man trimolekularen Bau annehmen:



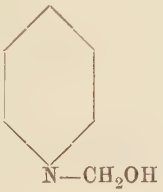
Mit primären Diaminen verbindet sich nach Bischoff und Reinfeld[2]) der Formaldehyd zu dem cyklischen Körper,



der wiederum die Annahme einer intermediär auftretenden Dimethylolverbindung von folgender Struktur zuläfst:



Henry[3]) zog auch die Einwirkung von Formaldehyd auf sekundäre Amine in den Kreis seiner Untersuchungen. Es gelang ihm, eine Methylolverbindung des Piperidins darzustellen:



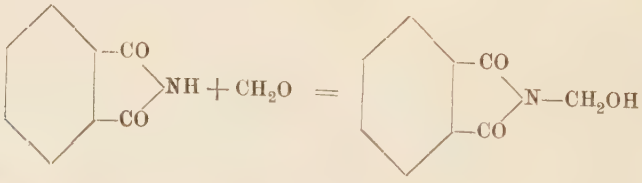
Eine Dimethylolverbindung, aus Piperazin und Formaldehyd gewonnen, beschreibt Herz[4]):

---

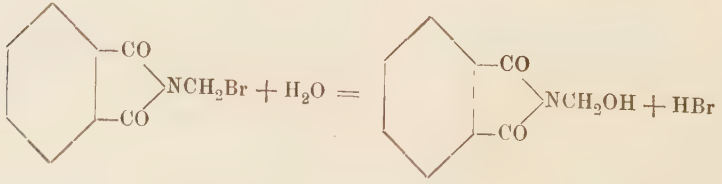
1) Compt. rend. 120, 449.
2) Ber. 36, 35 (1905).
3) Bull. Soc. chim. 13, 158.
4) Ber. 30, 1568 (1897).

Aus den angeführten Beispielen von der Einwirkung von Formaldehyd auf Basen, die noch Wasserstoff am Stickstoff enthalten, können wir ersehen, dafs der Formaldehyd die Neigung hat, mit diesem Wasserstoff zu reagieren und als Methylolgruppe an den Stickstoff zu treten. Jedoch zeigen diese Methylolverbindungen beim Ammoniak und bei primären Basen, wo sie nur intermediär auftreten, und auch bei den sekundären Basen einen unbeständigen Charakter, der sich darin äufsert, dafs sie leicht Formaldehyd wieder abspalten.

Sehr interessant ist es, dafs die N-Methylolverbindungen ihre Unbeständigkeit verlieren, wenn man die Basizität des Stickstoffs durch ein negatives Radikal, einen Säurerest, abschwächt. Die erste Methylolverbindung dieser Art stellte Sachs[1]) durch Einwirkung von Formaldehyd auf ein Säureimid, das Phtalimid, dar:

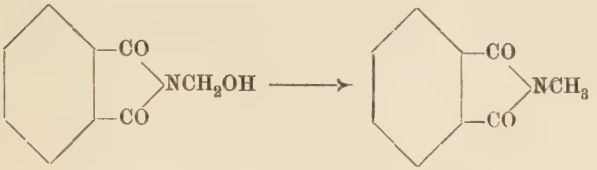


Derselbe brachte auch den Beweis, dafs wir in dem neuen Körper, dem Methylolphthalimid, kein lockeres Additionsprodukt von Formaldehyd an den Stickstoff vor uns haben, sondern dafs eine feste Bindung von Stickstoff mit Kohlenstoff vorliegt. Es gelang ihm nämlich, aus Brommethylphthalimid durch Kochen mit Wasser denselben Körper zu erhalten:

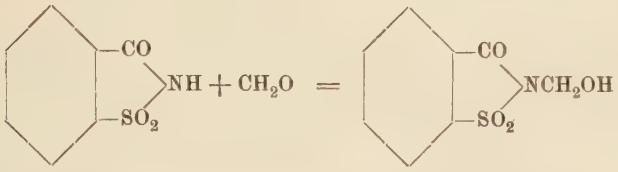


1) Ber. 31, 3230 (1898).

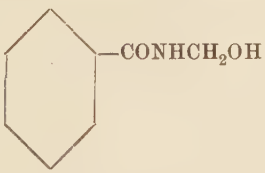
Andererseits konnte er die Methylolverbindung reduzieren zum Methylphthalimid:



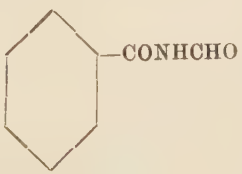
Maselli[1]) fand, dafs Formaldehyd mit Saccharin ebenso reagiert, wie mit Phthalimid:



Einhorn und seine Mitarbeiter zogen eine Reihe von aromatischen Säureamiden in den Kreis ihrer Untersuchungen. Sie fanden, dafs Benzamid, p-Oxybenzamid, Salicylamid, Toluolsäureamid, Guajacolacetamid sich mit einem Molekül Formaldehyd zu Methylolverbindungen vereinigen. Zugleich wurde auf interessante Weise für das N-Methylolbenzamid der Beweis geliefert, dafs auch hier keine lockere Addition von Formaldehyd vorliegen kann. Das Methylolbenzamid



läfst sich nämlich zum Formylbenzamid



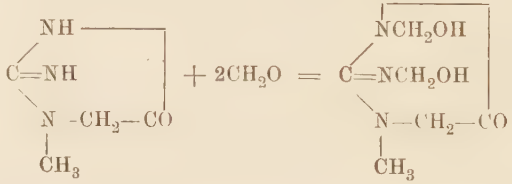
oxdieren[2]).

1) Centr. Bl. 1900, II, 629. Gaz. chim. Ital. 30, II, 31.
2) Szelinski, Dissertation W.-S. 1904/05.

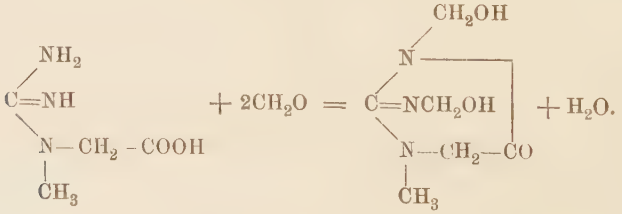
Die Anwendung von Formaldehyd zu Kondensationen mit Säureimiden und -Amiden der aliphatischen Reihe hat bisher nur in beschränktem Mafse stattgefunden.

Nach Weber und Tollens[1]) läfst sich die Harnsäure mit zwei oder vier Molekülen Formaldehyd in Reaktion bringen. Dabei treten offenbar an den Imidostickstoff Methylolgruppen in folgender Weise:

Bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Kreatinin erhielt Jaffe[2]) ein Methylolderivat desselben:



Auch hier hat der Formaldehyd mit dem Imidwasserstoff unter Bildung der Methylolgruppe reagiert. Es mag erwähnt werden, dafs derselbe Körper auch aus Kreatin durch Erhitzen mit Formaldehyd unter intramolekularer Wasserabspaltung entsteht:



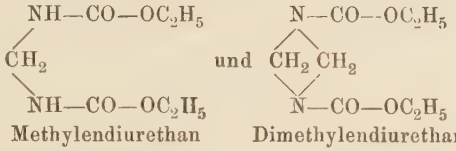
Von aliphatischen Säureamiden sind bisher nur Acetamid, Urethan und Harnstoff der Einwirkung von Formaldehyd unterworfen worden.

Nach Angaben von Pulvermacher[3]) bildet sich aus Formaldehyd und Acetamid in saurer Lösung Methylendiacetamid:

1) Ann. 299, 340 (1898).
2) Ber. 35, 2896 (1902).
3) Ber. 25, 311 (1892).

$$2CH_3CONH_2 + CH_2O = \begin{matrix} CH_3CONH \\ | \\ CH_2-NHCOCH_3 \end{matrix} + H_2O$$

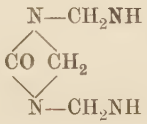
In ähnlicher Weise reagiert der Formaldehyd mit Urethan nach den Angaben von Conrad und Hock[1]), nämlich unter Bildung von zwei Körpern:



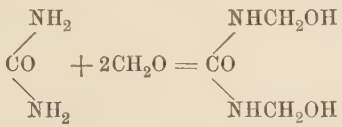
Methylendiurethan Dimethylendiurethan

Der Formaldehyd hat also auch hier zwei Moleküle Amid miteinander verbunden, sowohl durch eine, als auch durch zwei Methylenbrücken.

Goldschmidt[2]) fand, als er Harnstoff mit Formaldehyd in saurer Lösung zusammenbrachte, dafs ein Körper folgender Struktur sich gebildet hatte:



In alkalischer Lösung jedoch reagieren zwei Moleküle Formaldehyd mit einem Moleküle Harnstoff:



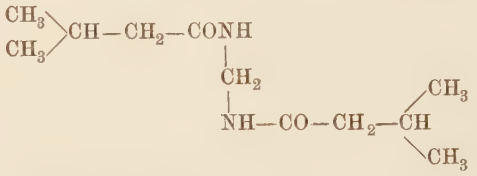
Goldschmidt gibt dem neuen Körper die Struktur einer Dimethylolverbindung und beschreibt ihn als unbeständig, schon bei gewöhnlicher Temperatur Formaldehyd abspaltend.

Ich untersuchte nun das Verhalten des Formaldehyds gegen mehrere Amide einbasischer und zweibasischer Säuren der aliphatischen Reihe. Bei den Amiden der einbasischen Säuren war zu hoffen, dafs der Formaldehyd mit ihnen unter geeigneten Versuchsbedingungen Methylolverbindungen liefern würde, da ihre Darstellung in der aromatischen Reihe Einhorn und seinen Mitarbeitern leicht gelungen

1) Ber. 36, 2206 (1903).

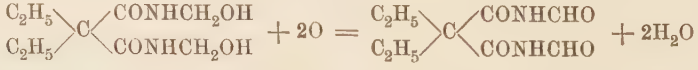
2) Friedländer, Fortschr. d. Theerf. V, 721.

war. In der Tat verläuft auch in der aliphatischen Reihe die Reaktion mit Formaldehyd in alkalischer Lösung in der erwarteten Weise. Von den Amiden einbasischer Säuren unterwarf ich die der Isovaleriansäure und Diäthylessigsäure der Einwirkung von Formaldehyd in alkalischer Lösung. Die Reaktion verläuft glatt unter Bildung der Methylolverbindung bei dem Diäthylacetamid, neben dem Methylolisovaleralamid dagegen wurde das Auftreten geringer Mengen der Methylenbisverbindung



beobachtet.

Bei den Amiden der zweibasischen Säuren war ein Verlauf der Reaktion in anderer Richtung nicht ausgeschlossen. Da aufserdem Goldschmidt die Dimethylolverbindung des Amids der einfachsten zweibasischen Säure, der Kohlensäure, als unbeständig, leicht von selbst Formaldehyd abspaltend beschreibt, so mufste die Existenz analoger Verbindungen höherer zweibasischer Säuren wenigstens fraglich erscheinen. Mir ist es nun gelungen, durch die Darstellung von N-Dimethyloldiäthylmalonamid und N-Dimethylolsuccinamid den Beweis zu erbringen, dafs der Formaldehyd auch mit den genannten Amiden in alkalischer Lösung glatt Dimethylolverbindungen liefert, und dafs dieselben, ebenso wie die schon bekannten, die sich von den Amiden einbasischer Säuren ableiten, keine lockeren Additionsprodukte, sondern wirkliche Kondensationsprodukte darstellen. Wie Szelinski[1]) aus dem Methylolbenzamid das Formylbenzamid erhielt, so läfst sich auch das N-Dimethyldiäthylmalonamid zu der entsprechenden Diformylverbindung oxydieren:

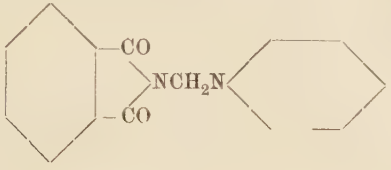


Ich richtete nun mein Augenmerk auch darauf, die erhaltenen Methylolverbindungen mit den sekundären Basen, Diäthylamin und Piperidin, zu kondensieren. Bereits Sachs[2]) wies an seinem Methylolphthalimid die Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppe sekun-

1) Dissert. W.-S. 1904/05.

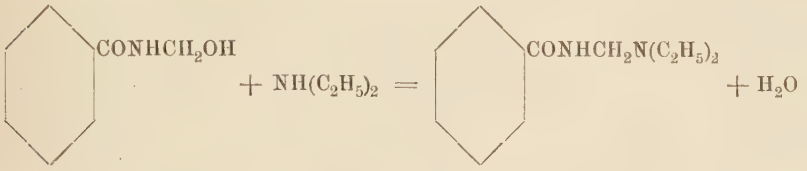
2) Ber. 31, 1225 und 1320 (1898).

dären Basen gegenüber nach. Ihm gelang es, aus Methylolphthalamid und Piperidin das Piperidylmethylphthalimid

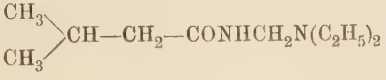


zu erhalten.

Eine analoge Verbindung, das Piperidylmethylbenzamid, hat neuerdings Szelinski[1]) aus Methylolbenzamid und Piperidin dargestellt. Ebenso verbindet sich nach Szelinski das Methylolbenzamid mit Diäthylamin zu N-Diäthylbenzmethylamid:



Auch meine Versuche, durch Kondensation von Säureamiden der aliphatischen Reihe mit Formaldehyd und sekundären Basen zu analogen Körpern zu gelangen, waren von Erfolg begleitet. Die Reaktion geht vor sich, wenn man die Komponenten, Amid, Amin und Formaldehyd, in wässeriger Lösung zusammenbringt und das Gemisch kurze Zeit erwärmt. So leiten sich vom Isovaleralamid das Isovaleraldiäthylamidomethylamid



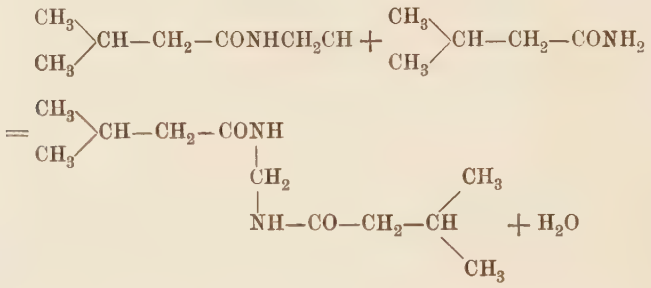
und das Isovaleralpiperidylmethylamid

ab. Beide Verbindungen besitzen basischen Charakter, doch konnten nur die Pikrate dargestellt werden. Bei den Versuchen, das salzsaure und bromwasserstoffsaure Salz zu gewinnen, wurden Schmieren er-

1) Dissertation W. S. 1904/05.

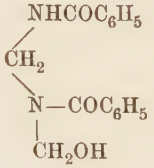
halten. Bei Zusatz von Jodwasserstoff zu den wässerigen Lösungen der Basen trat aufserdem eine reichliche Jodausscheidung ein. Auch mit Wein- und Zitronensäure liefern die Basen keine Salze, sondern ebenfalls nur Schmieren.

Das Methylolisovaleralamid vermag auch mit Amid selbst zu reagieren. Erwärmt man es beispielsweise mit Valeralamid in saurer Lösung, so bildet sich Methylenbisisovaleralamid nach folgender Gleichung:



Analoge Körper sind schon mehrere dargestellt worden. So von Säureamiden der aliphatischen Reihe durch Einwirkung von Formaldehyd auf Acetamid in saurer Lösung das schon erwähnte Methylendiacetamid, und in der aromatischen Reihe des Methylendibenzamid von Pulvermacher[1]).

Interessant ist, dafs die Methylenbisverbindungen auch durch einfaches Erwärmen der Methylolverbindungen in saurer Lösung entstehen. Einhorn[2]) hat beim Methylendibenzamid den Verlauf der hierbei stattfindenden Reaktion untersucht und gefunden, dafs dieselbe in zwei Phasen verläuft. Es gelang ihm nämlich, einen Körper von folgendem Bau zu isolieren:

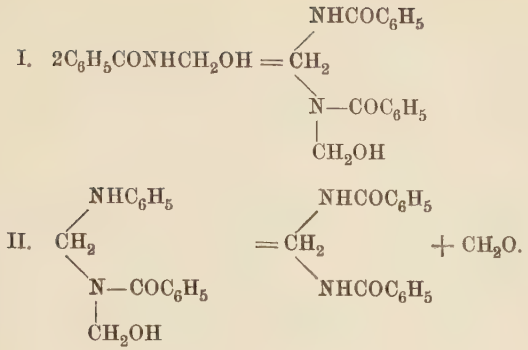


Wir haben uns also die Bildung des Methylendibenzamids folgendermafsen zu denken:

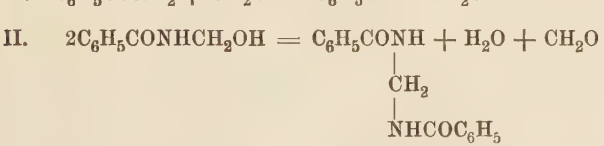
---

1) loc. cit.

2) D.R.P. 156398 vom 25. Juni 1903.

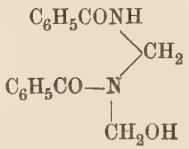


Diese Reaktion verdiente näher betrachtet zu werden, weil Knoevenagel[1]) ihr gelegentlich seiner Besprechung der Kondensationsprodukte, die er aus Säureamiden und der Bisulfitverbindung des Formaldehyds erhält, eine andere Deutung gibt. Die Bildung des Methylendibenzamids von Pulvermacher aus Benzamid und Formaldehyd in saurer Lösung soll nach ihm in zwei Phasen verlaufen:



Nach der Erklärung von Einhorn müssen jedoch, die Entstehung der Methylolverbindung eingerechnet, im ganzen drei Phasen angenommen werden.

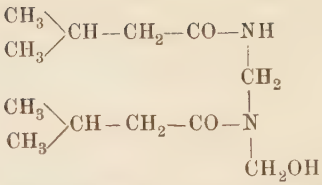
Beim Methylenbisisovaleralamid speziell wurde beobachtet, dafs es sich auch durch trockenes Erhitzen der Methylolverbindung wenig über ihren Schmelzpunkt bildete. Auch hier kann man annehmen, dafs die Bildung des Methylenbisisovaleralamids über einem dem erwähnten Benzamidderivat



analogen Körper, nämlich

---

1) Ber. 37, 4098 (1904).



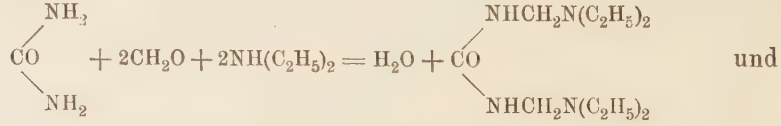
stattfindet. Isoliert wurde derselbe nicht. Das Methylolisovaleralamid zeigt bei dieser Reaktion ein Verhalten, das von dem der schon bekannten Methylolverbindungen abweicht. Dieselben verlieren nämlich beim trockenen Erhitzen Formaldehyd und liefern Amid zurück. In diesem speziellen Falle wurde das Auftreten von nur sehr geringen Mengen von Valeralamid beobachtet.

Aus Diäthylacetamid, Formaldehyd und Diäthylamin oder Piperidin entstehen unter gleichen Versuchsbedingungen, wie sie bei den Valeriansäureabkömmlingen angegeben wurden, das Diäthylacetdiäthylamidomethylamid:

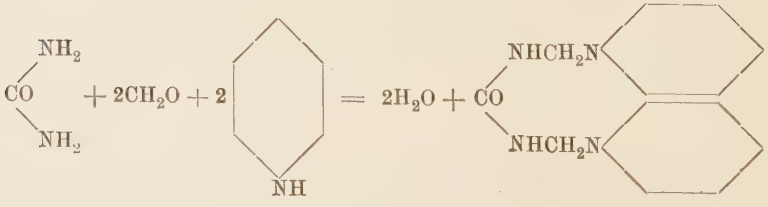
und das Diäthylacetpiperidylmethylamid:

Auch diese beiden Körper besitzen basischen Charakter. Beide bilden mit Halogenwasserstoffsäuren, ersterer aufserdem mit Weinsäure gut kristallisierende Salze.

Nach diesen Versuchen mit Amiden einbasischer Säuren wandte ich nun meine Aufmerksamkeit den Amiden der zweibasischen Säuren zu. Ich gelangte zu dem interessanten Ergebnis, dafs das Amid der einfachsten Säure dieser Reihe, der Kohlensäure, mit zwei Molekülen Formaldehyd und Diäthylamin oder Piperidin in der Weise reagiert, dafs sich Tetraäthyldiamidodimethylharnstoff und Dipiperidyldimethylharnstoff bilden:

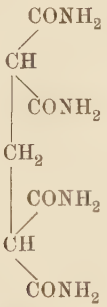


und

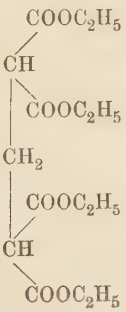


Es ist anzunehmen, dafs beide Körper sich von einer symmetrischen Dimethylolverbindung des Harnstoffes ableiten. Sie zeigen basischen Charakter, doch konnten nur die Pikrate dargestellt werden. Bei den Versuchen, die halogenwasserstoffsauren, weinsauren und zitronensauren Salze der Basen herzustellen, wurden Schmieren erhalten.

Mit Malonamid liefert der Formaldehyd keine Dimethylolverbindung. Als versucht wurde, eine solche aus den berechneten Mengen Amid und Formaldehyd herzustellen, wurde ein Körper gewonnen, dessen Analysenzahlen beweisen, dafs der Reaktionsverlauf in einer anderen Richtung stattgefunden haben mufs. Dieselben deuten auf einen Körper folgender Struktur:

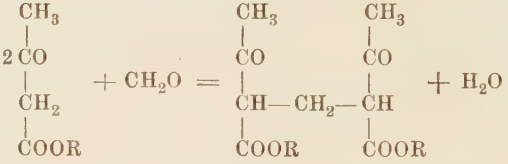


Wir müssen hier annehmen, dafs der Formaldehyd mit dem Methylenwasserstoff zweier Moleküle Amid reagiert und dieselben so durch eine Methylenbrücke verbunden hat. Als Amid in den für zwei Moleküle und Formaldehyd in den für ein Molekül berechneten Mengen unter Zusatz von wenig kohlensaurem Kali zusammengegeben wurden, gelang es, obige Verbindung in guter Ausbeute zu gewinnen. Dieselbe stellt das Amid einer Methylendimalonsäure dar. Diese Säure entsteht, wie Knoevenagel[1]) angibt, durch Verseifen des Methylendimalonsäureäthylesters,

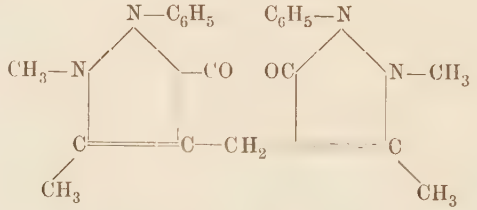


1) Ber. 26, 1087 (1893) und 27, 2345 (1894).

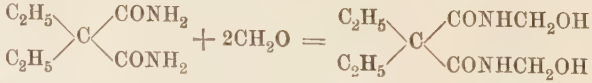
den er durch die Einwirkung von Formaldehyd auf Malonsäureäthylester unter Anwendung von Diäthylamin als Kondensationsmittel erhalten hat. Noch andere Verbindungen ähnlicher Struktur, die durch Reaktion von Formaldehyd mit beweglichem Methylenwasserstoff entstanden sind, sind bekannt. Wiederum Knoevenagel[1]) hat so den Methylenbisacetessigester aus Acetessigester und Formaldehyd bekommen:



Hierhin gehört auch die Bildung des Methylenbisantipyrins aus Antipyrin und Formaldehyd nach den Angaben von Pellizzari.[2]) Eine Methylengruppe verbindet dabei zwei Moleküle Antipyrin in folgender Weise:



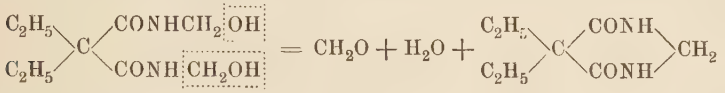
Schützt man im Malonamid die Methylengruppe durch zwei Alkylreste, z. B. Äthyl, so sucht der Formaldehyd den Amidwasserstoff auf und es erfolgt, wie schon erwähnt wurde, glatt die Bildung einer Dimethylolverbindung. Als Kondensationsmittel wurde in diesem Falle aufser kohlensaurem Kali auch Baryt angewandt. Letzterer verdient den Vorzug, da er, nachdem die Kondensation vollendet ist, leicht durch Einleiten von Kohlensäure und Filtrieren aus der wässerigen Lösung der Methylolverbindung entfernt werden kann. Sehr merkwürdig ist es, dafs das Diäthylmalonamid in alkalischer Lösung nur mit zwei Molekülen Formaldehyd in Reaktion zu bringen ist:



1) Ber. 27, 2346 (1894).
2) Ann. 255, 246 (1898).

Eine Monomethylolverbindung konnte in alkalischer Lösung aus molekularen Mengen von Amid und Formaldehyd nicht erhalten werden.

Da ich bei dem Methylolisovaleralamid die Erfahrung gemacht hatte, dafs es durch trockenes Erhitzen die Methylenbisverbindung liefert in der Weise, dafs zwei Moleküle miteinander reagieren unter Wasser- und Formaldehydabspaltung, und da andrerseits in der Literatur die Bildung von Methylenbisverbindungen durch Erwärmen ihrer salzsauren Lösungen beschrieben wird, so hoffte ich, dafs diese Wege mich vom Dimethyloldiäthylmalonamid durch einen analogen Vorgang innerhalb eines Moleküles zu folgendem Körper führen würden, der einem Reduktionsprodukt der Diäthylbarbitursäure entspräche:

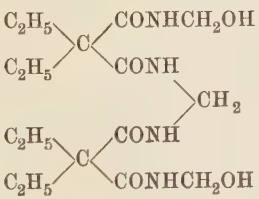


Leider ging diese Hoffnung nicht in Erfüllung. Das trockene Erhitzen des Dimethyloldiäthylmalonamids führte zu einer basischen, in Säuren löslichen, amorphen, weifsen Substanz, die ein Gemisch von verschiedenen Reaktionsprodukten darstellt. Die Versuche, einen einheitlichen Körper zu isolieren, waren erfolglos.

Ebenso verliefen die Versuche, den erwähnten Körpern durch Erwärmen der salzsauren Lösung der Dimethylolverbindung zu erlangen, nicht befriedigend. Ich bekam ein amorphes, weifses Pulver, dessen Analysenzahlen nicht mit der Formel

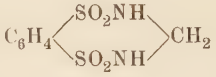
in Einklang gebracht werden konnten.

Dieselben deuten eher auf einen Körper von folgender Zusammensetzung:

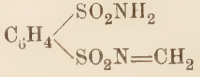


der einer Dimethylolverbindung des Methylenbisdiäthylmalonamids entspräche.

An dieser Stelle sei erwähnt, dafs Knoenenagel[1]) aus Benzoldisulfamid und Formaldehyd unter Zusatz weniger Tropfen Diäthylamin einen Körper erhalten haben will, für den er zwei Strukturformeln aufstellt:



oder

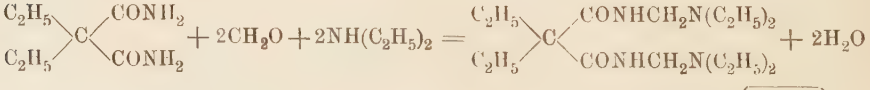


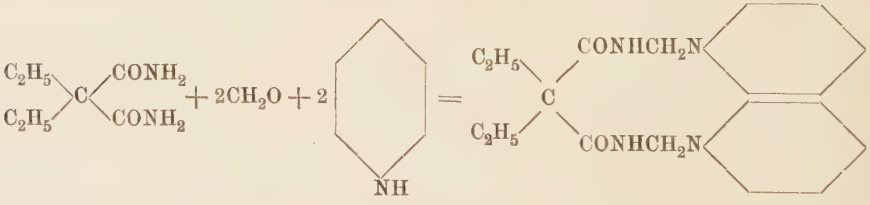
Genauer untersucht ist derselbe zurzeit noch nicht.

Der Versuch, auf diese Weise vom Diäthylmalonamid zu dem Ringe

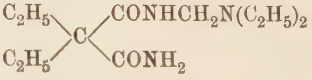
zu gelangen, schien mir aussichtslos zu sein, da das Amid mit Formaldehyd und Diäthylamin in anderer Weise in Reaktion tritt, wie des weiteren besprochen werden wird. Aus dem Gesagten geht jedenfalls hervor, dafs gegen die erwähnte ringförmige Atomgruppierung eine gewisse Spannung im Molekül vorhanden sein mufs.

Das Diäthylmalonamid reagiert mit zwei Molekülen Formaldehyd und Diäthylamin oder Piperidin unter Bildung von symmetrischem Diäthylmalontetraäthyldiamidodimethylamid und Diäthylmalondipiperidyldimethylamid folgendermafsen:



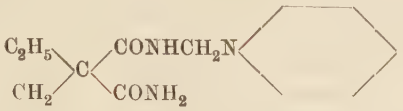


In geringer Menge bilden sich bei diesen Reaktionen diejenigen Verbindungen, die sich von der Monomethylolverbindung ableiten, also



1) Ber. 37, 4104 (1904).

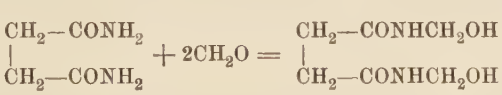
Diäthylmalondiäthylamidomonomethylamid und



Diäthylmalonmonopiperidylmonomethylamid.

Ebenso, wie man die Monomethylolverbindung des Diäthylmalonamids aus molekularen Mengen ihrer Komponenten in alkalischer Lösung nicht bereiten konnte, liefsen sich auch die genannten Abkömmlinge derselben auf diese Weise nicht darstellen. Bei den dahinzielenden Versuchen bildeten sich immer die Derivate des Dimethyloldiäthylmalonamids, während unverändertes Amid zurückgewonnen wurde.

Aus der Reihe der Amide zweibasischer Säuren der aliphatischen Reihe wurde noch das der Bernsteinsäure der Einwirkung von Formaldehyd unterworfen. Ich kam so zum N-Dimethylolsuccinamid:



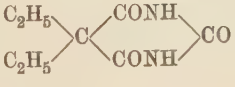
Eine Monomethylolverbindung scheint auch hier nicht zu existieren.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, dafs die Methode zur Darstellung von Kondensationsprodukten von Formaldehyd und Säureamiden nicht nur auf die aromatische Reihe beschränkt ist, sondern sich auf die aliphatische Reihe erstreckt.

Physiologischer Teil.

Beim Studium der Methylolverbindungen der Säureamide der aliphatischen Reihe habe ich mein Augenmerk nicht ohne besonderen Grund auf die folgenden Substanzen gelenkt, nämlich auf das Isovaleralamid, das Diäthylacetamid, den Harnstoff und das Diäthylmalonamid.

Die ersteren sind in differentester Weise physiologisch stark wirksam, die letztere, das Diäthylmalonamid, steht in naher Beziehung zu einer Verbindung, die den Organismus stark beeinflufst, nämlich der Diäthylbarbitursäure:



Es war zu hoffen, dafs die physiologische Untersuchung der durch die Kondensationen mit Formaldehyd erhaltenen neuen Verbindungen vielleicht interessante Ergebnisse zeitigen würde.

Zunächst wandte ich dem Isovaleralamid meine Aufmerksamkeit zu. Ist das Amid selbst ohne wesentlichen Einflufs auf den Organismus, so haben sich doch verschiedene andere Valerianpräparate einen Ruf in der Arzneimittelkunde erworben. Die Wirkung derselben besteht, wenn sie in kleinen Dosen verabreicht werden, in einer Erregung der Psyche und des Zentralnervensystems, nach grofsen Dosen tritt zentrale motorische und sensible Lähmung ein, und die Reflextätigkeit wird aufgehoben. Der ganze Symptomkomplex findet sich wieder beim ätherischen Baldrianöl, das aber leicht an Wirkung verliert, indem die darin vorhandenen wirksamen Bestandteile, nämlich die Ester der flüchtigen Fettsäuren, besonders der Valeriansäure, gespalten werden. Der dabei abgespaltenen Valeriansäure kommen die Wirkungen nicht zu. Wohl aber besitzen sie einige synthetisch erhaltene Baldrianpräparate, das Valeriansäurediäthylamid (Valyl), der Valeriansäurementholester (Validol) und das valeriansaure Borneol (Bornyval). Letztere Verbindung ist im ätherischen Baldrianöl enthalten.

Durch die Einführung der Methylolgruppe in den in bezug auf chemische Reaktionsfähigkeit verhältnismäfsig trägen Amidorest des Isovaleralamids lag einerseits die Möglichkeit nahe, dafs das bewegliche Hydroxyl des Methylols im Organismus einen Angriffspunkt für chemische Einflüsse bieten, und so die im Isovaleralamid selbst verdeckte physiologische Wirksamkeit im Methylolisovaleralamid wieder erscheinen würde. Andererseits aber ergab sich aus der Erfahrung, dafs die Methylolverbindungen ziemlich leicht Formaldehyd wieder abspalten, die Annahme, dafs im Organismus unter verschiedenerlei Einwirkungen ein analoger Vorgang sich abspielen, und dafs dann der Formaldehyd in freier Form seine spezifisch antiseptische Wirkung äufsern würde. In diesem Falle würde dem Methylolisovaleralamid die Rolle eines inneren Antiseptikums zukommen.

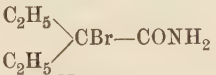
In der Tat bewies die physiologische Untersuchung des Methylolisovaleralamids, dafs es den Organismus beeinflufst. Es zeigt die typische Wirkung der Baldrianpräparate. Jedoch konnten Erscheinungen, die auf eine Abspaltung von Formaldehyd zurückzuführen wären, nicht beobachtet werden. Interessant ist ferner, dafs das Methylolisovaleralamid, das dem Valeriansäurediäthylamid (Valyl) in seinem chemischen Bau so ähnlich ist — in beiden Verbindungen ist Substitution des Amidorestes eingetreten —, sich von diesem dadurch

unterscheidet, dafs es absolut geruchlos und leicht wasserlöslich ist. Die Schuld an diesem Verhalten müssen wir der Hydroxylgruppe im Methylolisovaleralamid beimessen. Diese Eigenschaft hat auch eine praktische Bedeutung insofern, als der starke Geruch und die geringe Löslichkeit der bekannten Baldrianpräparate die Anwendung derselben erschwerte. Im Methylolisovaleralamid sind diese Mängel behoben.

Die Untersuchung des Methylenbisisovaleralamids ergab ein negatives Resultat. Die physiologische Unwirksamkeit der genannten Verbindung ist wohl darauf zurückzuführen, dafs sie schwer löslich ist im Wasser. Merkwürdig ist auch an diesem Körper, der zwei Valeriansäurereste im Molekül enthält, dafs er völlig geruchlos ist.

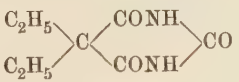
Das Isovaleraldiäthylamidomethylamid und das Isovaleralpiperidylmethylamid wurden deshalb nicht auf ihre physiologische Wirkung geprüft, weil ihre Reindarstellung grofse Schwierigkeiten machte. Auch war es nicht möglich, Salze der beiden Basen herzustellen und dieselben so in eine für die Untersuchung geeignete Form zu bringen.

In neuerer Zeit sind die Diäthylessigsäure und die Diäthylmalonsäure als Muttersubstanzen zweier Schlafmittel von technischer Bedeutung geworden. So leitete sich von ersterer das Bromdiäthylacetamid



Neuronal

und von letzterer die Diäthylbarbitursäure



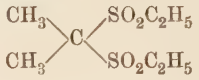
Veronal

ab.

Betrachten wir den chemischen Bau beider Verbindungen, so fällt uns auf den ersten Blick ein gemeinsames Merkmal auf, nämlich ein mit zwei Äthylgruppen beladenes Kohlenstoffatom. Es liegt nahe, anzunehmen, dafs eine derartige Ähnlichkeit in der chemischen Struktur und der physiologischen Wirkung kein blofser Zufall sein kann, und dafs in diesem Falle die Äthylgruppen im Molekül zu der schlaferregenden Eigenschaft beider Körper in Beziehung stehen müssen. Dafs wir mit dieser Annahme recht haben, zeigt uns eine Reihe interessanter Arbeiten, die ergeben haben, dafs die Äthylgruppe eine besonders innige Beziehung zum Nervensystem hat.

Besonders beigetragen zu dieser Erkenntnis haben Mering und Thierfelder[1]), ebenso Schneegans und Mering[2]) durch ihre Untersuchungen über die Wirkung der Alkohole.

Baumann und Kast[3]) machten bei der Prüfung des Sulfonals



die grundlegende Beobachtung, dafs der Substanz hypnotische Eigenschaften zukommen. Hierauf untersuchten beide Forscher eine grofse Reihe von Sulfonen, und sie stellten fest, dafs die Intensität der Wirkung der einzelnen Sulfone durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen bedingt ist.

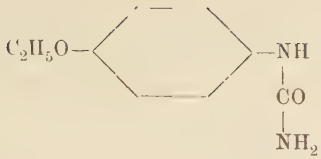
Die Arbeiten von Emil Fischer und v. Mering[4]), von Fuchs und Schultze[5]), die zur Auffindung des Veronals und Neuronals führten, bestätigen ebenfalls die physiologische Bedeutung der Äthylgruppe.

Ehrlich[6]) glaubte einen merkwürdigen Unterschied, der zwischen dem Phenylharnstoff und der p-Äthoxyverbindung desselben, dem Dulcin, besteht, ebenfalls auf eine Wirkung der Äthylgruppe zurückführen zu müssen. Während nämlich der Phenylharnstoff geschmacklos ist, schmeckt sein Derivat süfs. Nach Fränkel[7]) soll fernerhin Ersatz des Äthylrestes durch Methyl das vollständige Verschwinden des süfsen Geschmackes zur Folge haben.

Diese Ansichten haben in neuerer Zeit eine Widerlegung gefunden. Wilhelm Sternberg[8]) stellte nämlich fest, dafs das p-Methoxyderivat des Phenylharnstoffs

ebenso wie das Dulcin

1) Zeitschr. für physiol. Chemie 9, 511.
2) Therap. Monatsh. 1892, 327.
3) Zeitschr. für physiol. Chemie 14, 52.
4) Therapie der Gegenwart, März 1903.
5) M. M. W. 04, 1102.
6) Leyden, Festschrift Bd. I, 6.
7) Die Arzneimittelsynthese, S. 54.
8) Riedel 1905: Über die Süfskraft der Dulcine.



süfs schmeckt, dafs also in diesem Falle der Äthylgruppe keine Bedeutung zukommt. In bezug auf seine physiologische Wirkung untersucht wurde das Diäthylacetdiäthylamidomethylamid:

in Gestalt seines sauren weinsauren Salzes. Dasselbe zeigt schwache hypnotische Wirkung, doch traten daneben bedenkliche Lähmungserscheinungen auf. Die gleiche Beobachtung wurde an dem Diäthylamidobenzmethylamid gemacht, das Szelinski[1]) beschrieben hat. Diese Nebenerscheinung kann nur hervorgerufen sein durch die Substitution von Wasserstoff in dem Amidrest, da das Diäthylacetamid erst in gröfseren Dosen einen schlaferregenden Einflufs auf den tierischen Organismus ausübt. Wir werden durch diese Tatsachen aufmerksam gemacht auf die Arbeiten Nebelthaus[2]). Dieser Forscher stellte durch Versuche mit Benzamid und Salicylamid fest, dafs die narkotische Wirkung der genannten Amide zurücktritt und durch Krampferscheinungen verdeckt wird, wenn man den Wasserstoff am Stickstoff durch Alkylgruppen ersetzt.

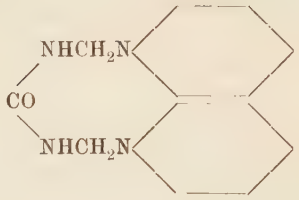
Zu dem gleichen Schlusse gelangt Harras[3]) durch umfangreiche Untersuchungen, die er mit den Amiden der Milchsäure, Valeriansäure, Salicylsäure und Zimmtsäure anstellte. Eintritt von Alkylresten in die Amidogruppe rief Lähmungen hervor.

Wir können somit sagen, dafs die Substitution durch die verlängerte Kette $—CH_2—N=(C_2H_5)_2$ die gleiche Wirkung hat.

Noch heftiger werden die Erscheinungen, wenn Ersatz des Wasserstoffs durch den Rest

1) Dissert. W.-S. 1904/05.
2) Arch. exp. Path. und Pharm. Bd. 36, 451.
3) Dissert., Jena 1903.

eintritt. Das zeigt die Wirkung des Dipiperidyldimethylharnstoffs:

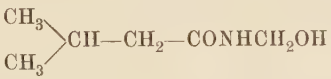


Der Harnstoff gilt in der Medizin als ein harmloses, harntreibendes Mittel. Der genannte Abkömmling des Harnstoffs ruft bei Kaninchen, in geringen Dosen verabreicht, schwere Lähmungen hervor, die tödlich verlaufen. Er ist also ein starkes Gift.

Experimenteller Teil.

Das Isovaleralamid wurde nach der Vorschrift von Aschan[1]) durch Einwirknng von Ammoniak auf das Chlorid der Isovaleriansäure dargestellt.

Methylolisovaleralamid.



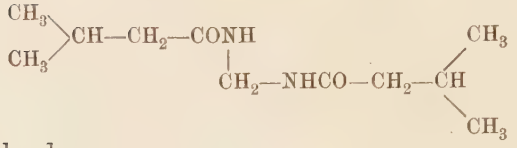
5 g Isovaleralamid, 0,5 g kohlensaures Kali, 6 g Wasser und 4 g Formaldehydlösung von 40 % werden auf dem Wasserbade erwärmt, bis Lösung erfolgt, und die Flüssigkeit im Vakuum verdunstet, wobei ein fester Rückstand hinterbleibt. Derselbe wird mit Äther extrahiert und aus der ätherischen Lösung mit Ligroin das Methylolisovaleralamid gefällt. Zur Reinigung wird dasselbe aus ätherischer Lösung mehrere Male mit Ligroin ausgefällt. Verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 76—79°. Löslich in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform, Äther, unlöslich in Ligroin. Die Ausbeute beträgt 65 % der Theorie.

0,2125 gaben 0,4272 CO_2 und 0,1901 H_2O
0,1446 „ 14,2 ccm N (13°, 704 mm)
Für $C_6H_{13}NO_2$:

Ber.	Gef.
C = 54,96	C = 54,83
H = 9,92	H = 9,94
N = 10,68	N = 10,74

1) Chem. Zentr.-Bl. 98 II, 1014; Ber. 31, 2348 (1893).

Methylenbisisovaleralamid.



1. Methode.

Erhitzt man 1 g Methylolisovaleralamid trocken über seinen Schmelzpunkt bis zu einer Temperatur von 90°, so findet lebhafte Formaldehyd-Entwicklung statt. Sobald kein Geruch nach Formaldehyd mehr wahrnehmbar ist, nimmt man die schwach braungefärbte Schmelze mit wenig heifsem Essigester auf, aus dem beim Erkalten das Methylenbisisovaleralamid auskristallisiert. Verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 191°, die leicht löslich sind in Alkohol und Benzol, schwer löslich in Wasser, Äther, Essigester. Die Ausbeute beträgt 60 % der Theorie.

0,1513 gaben 0,3412 CO_2 und 0,1426 H_2O
0,1028 „ 12,8 ccm N (14°, 729 mm)

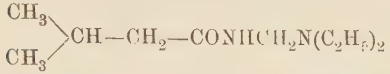
Für $C_{11}H_{22}N_2O_2$

Ber.	Gef.
C = 61,68	C = 61,50
H = 10,28	H = 10,47
N = 13,08	N = 13,34

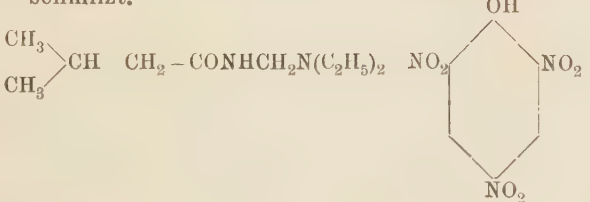
2. Methode.

1 g Isovaleralamid wird mit wenig Wasser, in dem vorher 0,2 g kohlensaures Kali aufgelöst worden sind, übergossen und alsdann 0,8 g Formaldehydlösung von 35,66 % hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nun im verschlossenen Gefäfs auf dem Wasserbade erwärmt, bis Lösung erfolgt, und sodann über Nacht stehen gelassen. Hierauf macht man mit Salzsäure schwachsauer, fügt 1 g Isovaleralamid hinzu und erwärmt auf dem Wasserbade bis zur Lösung. Läfst man das Reaktionsgemisch noch 20 Minuten lang bei einer Temperatur von 80° stehen, so erstarrt nach Ablauf dieser Zeit die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei. Man saugt und prefst das Methylenbisisovaleralamid gut ab und wäscht mit wenig kaltem Wasser aus. Aus den Mutterlaugen kann man den in Lösung gegangenen Anteil des Körpers durch Eindampfen auf dem Wasserbade wieder erhalten. Um das Methylenbisisovaleralamid zu reinigen, wird es aus Essigester umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 85 % der Theorie.

Isovaleraldiäthylamidomethylamid.



15 g Isovaleralamid werden in heifsem Wasser gelöst, das Gefäfs mit einem Rückflufskühler versehen und durch ein Trichterrohr 11 g Diäthylamin und hierauf 12,5 g Formaldehydlösung von 35,66 % hinzugegeben. Dabei tritt eine milchige Trübung in der Flüssigkeit auf. Man erwärmt jetzt noch 10—15 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückflufs und läfst dann bei verschlossenem Gefäfs 24 Stunden lang stehen. Nach Ablauf dieser Zeit ist in der Flüssigkeit die Abscheidung von Öltropfen zu bemerken. Zur Isolierung des Reaktionsproduktes verfährt man in folgender Weise: Man säuert mit Essigsäure an, wobei das in das Flüssigkeit suspendierte Öl vollständig in Lösung geht, und zieht darauf fünfmal mit Äther aus. Dabei geht das nicht in Reaktion getretene Isovaleralamid in den Äther, mit Ausnahme geringer Mengen, die sich vermöge der schwach basischen Eigenschaften des Säureamids an die Essigsäure gebunden haben. Hierauf macht man die saure Lösung mit festem kohlensaurem Kali stark alkalisch, wobei man durch Kühlung dafür sorgt, dafs keine Erwärmung eintritt, und schüttelt mehrere Male mit Äther aus, der das in der Lösung ausgeschiedene Öl vollständig aufnimmt. Den gröfsten Teil des Äthers destilliert man, nachdem man über kohlensaurem Kali getrocknet hat, auf dem Wasserbade ab, den Rest verdunstet man im Vakuum. Es hinterbleibt Isovaleraldiäthylamidomethylamid als hellgelbes Öl, das löslich ist in Äther, Alkohol, Wasser, Chloroform, Benzol, unlöslich in Gasolin. Es siedet unter gewöhnlichem Druck und im Vakuum unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt 50—55 % der Theorie. Der Körper hat basische Eigenschaften, doch gelang es nicht, mit den Halogenwasserstoffsäuren, Weinsäure und Zitronensäure Salze herzustellen. Bei den dahin zielenden Versuchen entstanden Schmieren. Der Zusatz von Jodwasserstoffsäure zu der wässerigen Lösung der Base rief eine reichliche Jodausscheidung hervor. Mit Pikrinsäure bildet die Base ein Pikrat, das aus Alkohol in derben, gelben Nadeln kristallisiert und bei 132° schmilzt.

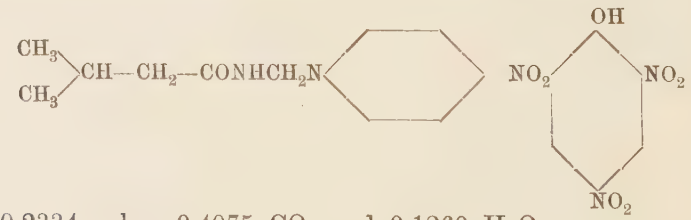


0,3019 gaben 45,6 ccm N (12°,709 mm)
0,2437 „ 0,4128 CO_2 und 0,1331 H_2O
Für $C_{16}H_{25}N_5O_8$:

Ber.	Gef.
C = 46,27	C = 46,20
H = 6,02	H = 6,07
N = 16,87	N = 16,71

Isovaleralpiperidylmethylamid.

10 g Isovaleralamid werden in heifsem Wasser gelöst, hierauf zur heifsen Lösung 8,4 g Piperidin und 8,4 g Formaldehydlösung von 35,66 % in der Weise, wie bei der Darstellung des Isovaleraldiäthylamidomethylamids beschrieben wurde, hinzugegeben und 10—15 Minuten unter Rückfluſs erwärmt. Nachdem man das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen hat, isoliert man das Isovaleralpiperidylmethylamid, das als Öl sich in der Flüssigkeit abgeschieden hat, ebenso wie die analoge Diäthylaminverbindung. Von anhaftendem Piperidin wurde es durch zweimaliges Ausschütteln mit wenig Wasser befreit. Es stellt dann eine hellgelbe Masse von honigartiger Beschaffenheit dar, die leicht löslich ist in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform und Ligroin, schwer in Wasser. Die Ausbeute beträgt 60 % der Theorie. Das Isovaleralpiperidylmethylamid hat basische Eigenschaften, doch konnte nur das Pikrat dargestellt werden. Dasselbe schmilzt, aus Aceton umkristallisiert, bei 183°. Die Versuche, mit den Halogenwasserstoffsäuren, Weinsäure und Zitronensäure Salze herzustellen, waren erfolglos aus denselben Gründen, die bei der Beschreibung des Isovaleraldiäthylamidomethylamids angegegeben wurden.



0,2334 gaben 0,4075 CO_2 und 0,1260 H_2O
0,2049 „ 29,9 ccm N (13°, 732 mm)

Ber.	Gef.
C = 47,79	C = 47,62
H = 5,85	H = 5,99
N = 16,39	N = 16,61

Das Diäthylacetamid wurde nach der Vorschrift von Freund[1]) durch trockenes Erhitzen des Ammonsalzes der Diäthylessigsäure unter Druck auf 240—250° hergestellt.

Methyloldiäthylacetamid.

5 g Diäthylacetamid werden mit 15 g Wasser, in dem man vorher 0,5 g kohlensaures Kali aufgelöst hat, übergossen und darauf 3,6 g Formaldehydlösung von 35,66 % hinzugegeben. Man verschliefst das Gefäfs und erwärmt gelinde unter Umschütteln auf dem Wasserbade. Bald tritt von selbst Temperatursteigerung ein, und sämtliches Amid geht schnell in Lösung. Hierauf verdunstet man die Flüssigkeit im Vakuum, wobei ein fester Rückstand hinterbleibt. Derselbe wird mit warmem Äther ausgezogen, aus dem beim Erkalten das Methyloldiäthylacetamid auskristalliert. Nachdem der Äther vollständig verdunstet ist, kristallisiert man die Methylolverbindung aus Essigester um, aus dem sie sich in Blättchen ausscheidet. Sie schmilzt bei 92°. Die Ausbeute beträgt 80 % der Theorie.

0,2723 gaben 0,5751 CO_2 und 0,2554 H_2O
0,2613 „ 22,9 ccm N (20°, 725 mm)
Für $C_7H_{15}NO_2$

Ber.	Gef.
C = 57,93	C = 57,60
H = 10,34	H = 10,42
N = 9,65	N = 9,55

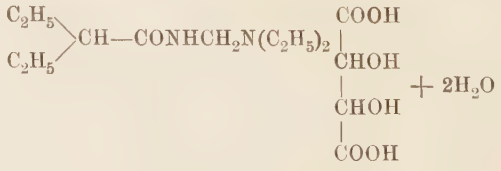
Diäthylacetdiäthylamidomethylamid.

Dasselbe wird ebenso dargestellt und isoliert, wie die analoge Verbindung des Isovaleralamids. Der Beginn der Reaktion gibt sich ebenfalls durch Auftreten einer milchigen Trübung zu erkennen. Ein

1) Ber. 23, 190 (1890).

Versuch zur Gewinnung der Base wurde gemacht mit 5 g Diäthylacetamid, 3,2 g Diäthylamin und 3,6 g Formaldehydlösung von 36,55 %. Man erwärmt das Gemisch 15 Minuten lang unter Rückfluſs auf dem Wasserbade und läſst über Nacht stehen. Alsdann bemerkt man in der Flüssigkeit die Abscheidung von Öltröpfchen. Nachdem das überschüssige Amid in derselben Weise, wie sie bei der Beschreibung des Isolvaleraldiäthylamidomethylamids angegeben wurde, der Lösung entzogen worden ist, macht man unter Kühlung mit kohlensaurem Kali stark alkalisch und äthert das als Öl abgeschiedene Diäthylacetdiäthylamidomethylamid aus. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt dasselbe als eine weiſse, mit Kristallen durchsetzte, halbfeste Masse; die Ausbeute beträgt 70 % der Theorie. Die Base bildet mit den Halogenwasserstoffsäuren und mit Weinsäure gut kristallisierende Salze. Die halogenwasserstoffsauren Salze sind hygroskopisch.

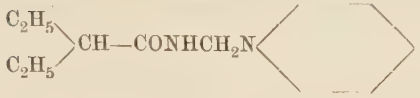
Zur Darstellung des sauren, weinsauren Salzes verfährt man folgendermaſsen: Man nimmt die Base mit Wasser auf und setzt die für ein Molekül berechnete Menge Weinsäure, die man in Wasser gelöst hat, zu, und läſst darauf im Vacuum über Schwefelsäure die Flüssigkeit verdunsten. Es hinterbleibt dann eine zähe Masse, die bei Zusatz von etwas wässeriger Weinsäurelösung, den man unter Umrühren bewerkstelligt, plötzlich zu einer weiſsen Kristallmasse erstarrt. Man saugt und preſst gut ab und kristallisiert aus wenig Aceton um. Aus der Lösung in Aceton scheidet sich das Salz in Gestalt kleiner Wärzchen ab. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, Aceton und schmilzt bei 67°. Da es zwei Moleküle Kristallwasser enthält, darf es nicht über Schwefelsäure getrocknet werden.



0,2584 gaben 0,4402 CO_2 und 0,2082 H_2O
0,2359 „ 16,4 ccm N (21°, 723 mm)
Für $C_{15}H_{34}N_2O_9$

Ber.	Gef.
C = 46,63	C = 46,46
H = 8,81	H = 8,95
N = 7,25	N = 7,52

Diäthylacetpiperidylmethylamid,

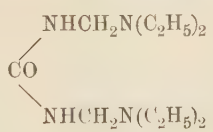


5 g Diäthylacetamid werden in wenig heifsem Wasser gelöst, zur heifsen Lösung 3,7 g Piperidin und hierauf 3,6 g Formaldehydlösung von 36,55 % hinzugegeben. Der Beginn der Reaktion gibt sich durch Auftreten einer milchigen Trübung zu erkennen. Man erwärmt das Reaktionsgemisch 10—15 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluſs und läfst in verschlossenem Gefäfse über Nacht stehen. Alsdann findet man die Flüssigkeit zu einem festen Kuchen von nadelförmigen Kristallen erstarrt. Man saugt und prefst gut ab und kristallisiert das Reaktionsprodukt aus Essigester um. Das Diäthylacetpiperidylmethylamid wird dann in kleinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 125° erhalten. Die Ausbeute beträgt 75 % der Theorie. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Essigester. Vermöge seiner basischen Eigenschaften bildet es mit Salzsäure und Bromwasserstoffsäure gut kristallisierende Salze. Dieselben werden durch Zusatz der Säuren zur alkoholischen Lösung der Base bis zur schwach sauren Reaktion und Verdunsten der Flüssigkeit über Schwefelsäure und Ätzkali dargestellt. Beide Salze sind löslich in Wasser, Alkohol, Essigester und werden aus Essigester in Gestalt kleiner Nädelchen erhalten. Das salzsaure Salz schmilzt bei 121°, das bromwasserstoffsaure Salz bei 145°.

0,2607 gaben 0,6472 CO_2 und 0,2662 H_2O
0,2005 „ 24,4 ccm N (20°, 720 mm)
Für $C_{12}H_{24}N_2O$

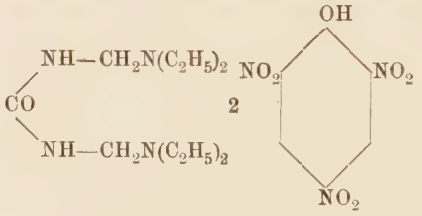
Ber.	Gef.
C = 67,92	C = 67,71
H = 11,32	H = 11,35
N = 13,21	N = 13,48

Symmetrischer Tetraäthyldiamidodimethylharnstoff.



5 g Harnstoff werden in heifsem Wasser gelöst, sodann zur heifsen Lösung 12,2 g Diäthylamin und 14 g Formaldehydlösung von

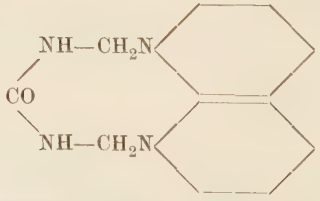
35,66 % zugegeben, wobei eine milchige Trübung in der Flüssigkeit auftritt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluſs noch 10—15 Minuten erwärmt und sodann in verschlossenem Gefäſs 24 Stunden stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit ist in der Flüssigkeit die Abscheidung eines Öles zu bemerken. Man macht jetzt mit festem kohlensauren Kali unter Kühlung stark alkalisch, wobei die Base vollständig in Ölform abgeschieden wird, und äthert mehrere Male aus. Nachdem man die ätherische Lösung über kohlensaurem Kali getrocknet hat, läſst man den Äther im Vakuum verdunsten, wobei der Tetraäthyldiamidomethylharnstoff als hellgelbes Öl zurückbleibt. Derselbe siedet unter gewöhnlichem Druck und im Vakuum unter Zersetzung. Die Ausbeute beträgt nur 35 % der Theorie. Die Base ist löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol. Sie bildet ein Pikrat, während die Versuche, ihre halogenwasserstoffsauren Salze, und ebenso ihr weinsaures und zitronensaures Salz zu erhalten, negativ verliefen. Es entstanden in allen Fällen Schmieren. Das Pikrat, das aus Aceton umkristallisiert wird, zeigt den Schmelzpunkt 145—147°.



0,2123 gaben 0,3134 CO_2 und 0,0933 H_2O
0,1927 „ 34,2 ccm N (12°, 733 mm)
Für $C_{23}H_{32}N_{10}O_{15}$:

Ber.	Gef.
C = 40,12	C = 40,38
H = 4,65	H = 4,88
N = 20,35	N = 20,34

Symmetrischer Dipiperidyldimethylharnstoff.



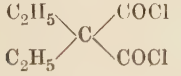
5 g Harnstoff werden in heiſsem Wasser gelöst, zu der heiſsen Lösung 14,2 g Piperidin und 14 g Formaldehydlösung von 35,66 %

hinzugegeben, wobei eine milchige Trübung in der Flüssigkeit auftritt. Das Reaktionsgemisch wird nach 10—15 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluſs erwärmt und dann 24 Stunden im verschlossenen Gefäſs stehen gelassen. Danach bemerkt man in der Flüssigkeit die Abscheidung von Öltropfen. Nachdem man mit kohlensaurem Kali unter Kühlung stark alkalisch gemacht hat, wobei das Reaktionsprodukt vollständig als Öl abgeschieden wird, schüttelt man einige Male mit Chloroform aus, das dasselbe leicht aufnimmt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms im Vakuum hinterbleibt der Dipiperidyldimethylharnstoff als feste, weiſse Kristallmasse, die löslich ist in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform, schwer löslich in Äther und Essigester. Man kristallisiert die Base aus Essigester um und erhält sie rein in kleinen Nadeln vom Schmelzpunkt 136°. Die Ausbeute beträgt 60 %.

0,2648 gaben 0,5936 CO_2 und 0,2413 H_2O
0,2855 „ 57,8 ccm N (20°, 724 mm)
Für $C_{13}H_{26}N_4O$:

Ber.	Gef.
C = 61,42	C = 61,14
H = 10,24	H = 10,12
N = 22,05	N = 22,04

Diäthylmalonylchlorid.



Das Diäthylmalonylchlorid diente als Ausgangsmaterial für die Gewinnung des Diäthylmalonamids. Da seine Darstellung nach der Methode von Emil Fischer und Dilthey[1]) aus Diäthylmalonsäure und Phosphorpentachlorid nur 65 % Ausbeute ergab, und da fernerhin die Isolierung des Chlorids deshalb erschwert wurde, weil das im Überschuſs angewandte Phosphorpentachlorid bei der Destillation häufig den Kühler verstopfte, wurde der Versuch gemacht, es durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Diäthylmalonsäure darzustellen. Ich hielt mich dabei an die Vorschrift von Hans Meyer[2]) und bediente mich des von ihm beschriebenen Apparates. Derselbe besteht aus zwei Kölbchen, in deren Hals ein unter einem Winkel von ungefähr 45° gebogenes Glasrohr passend eingeschliffen ist. Die Schenkel

1) Ber. 35, 854 (1902).
2) Wien. Monatsh. 22, 420.

des Glasrohres sind ungleich lang. In das eine Glaskölbchen gibt man 10 g feingepulverte Diäthylmalonsäure und 20 g Thionylchlorid (etwas mehr, als die für zwei Moleküle berechnete Menge) und setzt das Glasrohr mit seinem kürzeren Schenkel auf. Den anderen Schenkel läfst man in das zweite Kölbchen münden. Sobald die Reaktion vorüber ist, steigert man in einem Ölbade die Temperatur allmählich auf 130°. Dabei geht der gröfste Teil des unverändert gebliebenen Thionylchlorides über. Von dem Reste von Verunreinigungen wird das Diäthylmalonylchlorid durch zweimalige fraktionierte Destillation gereinigt. Die Ausbeute beträgt 75 % der Theorie, während nach der Methode von Emil Fischer und Dilthey nur 65 % erhalten wurden.

Symmetrisches N-Dimethyloldiäthylmalonamid.

5 g Diäthylmalonamid werden mit 80 g Wasser übergossen, 0,5 g kohlensaures Kali hinzugefügt, letzteres durch Umschütteln aufgelöst und hierauf 5,3 g Formaldehydlösung von 35,66 % zugesetzt. Man verschliefst das Gefäfs und erwärmt unter fleifsigem Umschütteln auf dem Wasserbade. Nach längerer Zeit, etwa einer Stunde, erfolgt klare Lösung. Die Flüssigkeit wird im Vakuum verdunstet, wobei ein fester Rückstand hinterbleibt. Derselbe wird mit kochendem Aceton ausgezogen, aus dem beim Erkalten das Dimethyloldiäthylmalonamid in Gestalt kleiner Blättchen auskristallisiert. Durch nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton erhält man es rein vom Schmelzpunkt 141°. Es ist löslich in Wasser, Äthylalkohol, Methylalkohol, schwerer in Aceton und Essigester. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Bequemer ist die Darstellung des Dimethyloldiäthylmalonamids, wenn man als Kondensationsmittel kristallisierten Baryt verwendet. Man übergiefst das Amid mit Wasser und setzt Baryt bis zur deutlich alkalischen Reaktion, wobei bei einem Versuche mit den oben angegebenen Mengenverhältnissen eine reichliche Messerspitze voll nötig ist, und hierauf Formaldehydlösung hinzu. Man erwärmt und läfst nach erfolgter Lösung des Amids 24 Stunden stehen, leitet hierauf Kohlensäure bis zur eben wahrnehmbaren sauren Reaktion ein und filtriert den abgeschiedenen kohlensauren Baryt ab. Nachdem man die Flüssigkeit im Vakuum hat verdunsten lassen, verfährt man zur Reinigung des Dimethyloldiäthylmalonamids in der oben angegebenen Weise. Die Ausbeute ist ebenfalls fast quantitativ.

0,2138 gaben 0,3681 CO_2 und 0,1635 H_2O
0,1806 „ 20,8 ccm N (16°, 729 mm)
Für $C_9H_{18}N_2O_4$:

Ber.	Gef.
C = 49,54	C = 49,25
H = 8,26	H = 8,50
N = 12,84	N = 12,87

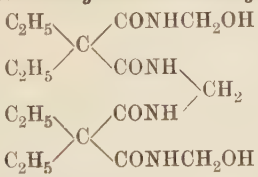
Symmetrisches N-Diformyldiäthylmalonamid.

Zu 70 g Beckmann'scher Mischung[1]) (30 g $K_2Cr_2O_7$, 25 g konzentrierte Schwefelsäure, 150 g Wasser) gibt man in kleinen Portionen 5 g Dimethyloldiäthylmalonamid, indem man darauf achtet, dafs die Temperatur der Flüssigkeit niemals über Handwärme steigt. Die Dimethylolverbindung geht in Lösung und das Oxydationsgemisch beginnt sich braun zu färben. Sehr bald tritt die Abscheidung eines weifsen Pulvers ein. Man läfst das Reaktionsgemisch nun noch mindestens drei Tage lang stehen und filtriert sodann das Diformyldiäthylmalonamid ab. Dasselbe ist schwer löslich in Alkohol, Wasser und Aceton, unlöslich in Äther und Chloroform. Aus Aceton kristallisiert es in körnigen Kristallen, die den Schmelzpunkt 178° zeigen. Die Ausbeute beträgt nur 20 % der Theorie.

0,2263 gaben 0,4197 CO_2 und 0,1357 H_2O
0,2900 „ 34,7 ccm N (19°, 721 mm)
Für $C_9H_{14}N_2O_4$:

Ber.	Gef.
C = 50,47	C = 50,58
H = 6,54	H = 6,66
N = 13,07	N = 13,03

N-Dimethylolmethylenbisdiäthylmalonamid.



2 g Dimethyloldiäthylmalonamid werden in möglichst wenig konzentrierter Salzsäure gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade

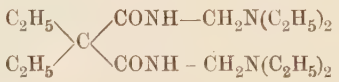
1) Ann. 250, 325 (1898).

erwärmt. Es tritt Geruch nach Formaldehyd auf, die Flüssigkeit beginnt sich zu trüben und allmählich tritt vollständige Erstarrung ein. Man saugt das abgeschiedene Reaktionsprodukt gut durch Flanell ab und trocknet es auf Ton. Dasselbe ist löslich in kochendem Eisessig, aus dem beim Erkalten geringe Mengen eines weifsen Pulvers wieder ausfallen. Der Schmelzpunkt des Körpers konnte nicht bestimmt werden. Auf dem Platinbleche über freier Flamme erhitzt, tritt erst bei hoher Temperatur unter Bräunung Verflüssigung der Substanz ein, wobei ein mit blauer Flamme brennbares Gas entwickelt wird. Die Menge des gewonnenen Körpers reichte nur zu einer Elementaranalyse aus.

Für $C_{17}H_{32}N_4O_6$:

Ber.	Gef.
C = 52,58	C = 52,75
H = 8,25	H = 8,75

Symmetrisches Diäthylmalontetraäthyldiamidodimethylamid.

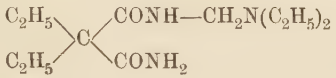


Man löst 8 g Diäthylmalonamid in heifsem Wasser auf, gibt zur heifsen Lösung 7,4 g Diäthylamin und hierauf 8,5 g Formaldehydlösung von 35,66 % hinzu. Dabei tritt in der Flüssigkeit eine milchige Trübung auf. Nachdem man noch eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbade unter Rückfluſs erwärmt hat, verschliefst man das Gefäfs und läfst 24 Stunden lang stehen. Nach Ablauf dieser Zeit bemerkt man in der Flüssigkeit die Abscheidung eines Öles. Man macht mit kohlensaurem Kali unter Kühlung stark alkalisch, wobei das Reaktionsprodukt vollständig als Öl abgeschieden wird, äthert erschöpfend aus und trocknet die ätherische Lösung über kohlensaurem Kali. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt eine weifse Kristallmasse, die mit Gasolin ausgezogen wird. Das Gasolin wird im Vakuum verdunstet und der zurückgebliebene feste Rückstand mehrere Male aus einem Gemisch von hochsiedendem und niedrigsiedendem Ligroin umkristallisiert. Man erhält so das Diäthylmalontetraäthyldiamidodimethylamid in feinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 86°. Dasselbe ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln. Die Rohausbeute beträgt ungefähr 70 %, doch geht beim Umkristallisieren des Körpers viel verloren.

0,1346 gaben 0,3064 CO_2 und 0,1345 H_2O
0,2043 „ 32,4 ccm N (17°, 708 mm)
Für $C_{17}H_{36}N_4O_2$:

Ber.	Gef.
C = 62,20	C = 62,08
H = 10,98	H = 11,10
N = 17,07	N = 17,12

Der in Gasolin unlösliche Rückstand besteht aus Diäthylmalondiäthylmonamidomonomethylamid:



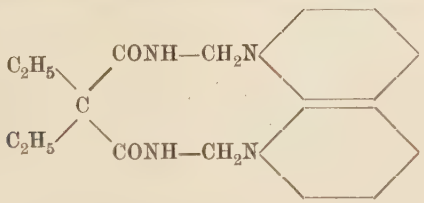
Zur Reinigung löst man den Körper in Äther und fällt ihn mit Gasolin. Er ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Gasolin und schmilzt bei 109°. Die bei obigem Versuche gewonnene Menge des Diäthylmalondiäthylamidomonomethylamids reichte gerade zu einer Analyse aus.

Der Versuch, dasselbe aus molekularen Mengen von Amid, Amin und Formaldehyd darzustellen, scheiterte. Ich gewann das doppelt substituierte Diäthylmalonamid, der Rest des unverändert gebliebenen Amides liefs sich wieder abscheiden.

0,1223 gaben 0,2672 CO_2 und 0,1166 H_2O
0,1173 „ 18,2 ccm N (13°, 716 mm)
Für $C_{12}H_{25}N_3O_2$:

Ber.	Gef.
C = 59,26	C = 59,59
H = 10,29	H = 10,59
N = 17,28	N = 17,26

Symmetrisches Diäthylmalondipiperidyldimethylamid:



Man löst 8 g Diäthylmalonamid in heifsem Wasser, fügt zur heifsen Lösung 8,7 g Piperidin und hierauf 8,5 g Formaldehydlösung von 36,55 % hinzu. Dabei tritt eine milchige Trübung in der Flüssig-

keit auf. Nachdem man das Reaktionsgemisch noch ungefähr eine halbe Stunde unter Rückfluſs auf dem Wasserbade erwärmt und darauf 24 Stunden im verschlossenen Gefäſs stehen gelassen hat, ist die Abscheidung eines Öles wahrzunehmen. Dasselbe wird der Flüssigkeit, die man mit kohlensaurem Kali unter Kühlung stark alkalisch gemacht hat, mit Äther entzogen, und die ätherische Lösung über kohlensaurem Kali getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers im Vacuum hinterbleibt ein fester, weiſser Rückstand. Das Diäthyldipiperidyldimethylamid ist auf zwei Methoden aus demselben zu gewinnen.

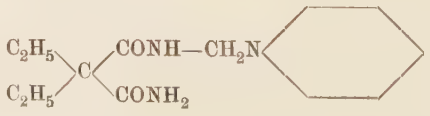
1. Man digeriert ihn mit kaltem Schwefelkohlenstoff und versetzt die so erhaltene Lösung mit Gasolin. Dabei fällt das Diäthylmalondipiperidyldimethylamid aus. Um zu verhindern, daſs der Körper sich als Öl abscheidet, muſs man bei dieser Operation für Kühlung sorgen und die Wände des Gefäſses mit einem Glasstabe reiben.

2. Man verdunstet den Schwefelkohlenstoff und kristallisiert den zurückgebliebenen festen Rückstand aus einem Gemisch von Benzol und hochsiedendem Ligroin um. Diese Methode verdient vor der anderen den Vorzug, da bei ihr der Körper selten in Ölform abgeschieden wird. Das Diäthylmalondipiperidyldimethylamid kristallisiert in flachen Tafeln vom Schmelzpunkt 115—119° und ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Gasolin. Die Ausbeute an Rohprodukt ist fast quantitativ, doch ist die Reinigung auch dieses Körpers sehr schwierig, so daſs bei ihr ein groſser Teil verloren geht.

0,1500 gaben 0,3565 CO_2 und 0,1371 H_2O
0,1709 „ 25,2 ccm N (17°, 712 mm)
Für $C_{19}H_{36}N_4O_2$:

Ber.	Gef.
C = 64,77	C = 64,82
H = 10,23	H = 10,16
N = 15,91	N = 16,01

Der in Schwefelkohlenstoff unlösliche Anteil des bei obigem Versuche nach dem Verdunsten des Äthers hinterbliebenen Rückstandes stellt das Diäthylmalonmonopiperidylmonomethylamid



dar. Dasselbe ist löslich in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Gasolin und kaltem Schwefelkohlenstoff. Es wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Aceton und Gasolin gereinigt. Nadeln vom Schmelzpunkt 136—141°. Bei obigem Versuche wurde das Diäthylmalonmonopiperidylmonomethylamid nur in einer Menge erhalten, die zu einer Analyse ausreichte. Der Versuch, es aus molekularen Mengen von Amid, Amin und Formaldehyd darzustellen, war ebenfalls vergeblich.

0,1687 gaben 0,3758 CO_2 und 0,1452 H_2O
0,0947 „ 14,4 ccm N (18°, 724 mm)
Für $C_{13}H_{25}N_3O_2$:

Ber.	Gef.
C = 61,18	C = 61,19
H = 9,80	H = 9,56
N = 16,47	N = 16,71

N-Dimethylolsuccinamid.

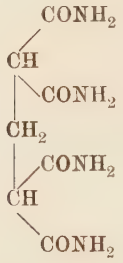
$$\begin{array}{l} CH_2—CONHCH_2OH \\ | \\ CH_2—CONHCH_2OH \end{array}$$

4 g Succinamid werden mit 6 g Wasser übergossen und 6 g Formaldehydlösung von 40 %, die man vorher mit 0,4 g kohlensaurem Kali alkalisch gemacht hat, zugegeben. Man verschliefst hierauf das Gefäfs und erwärmt unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade, bis klare Lösung erfolgt ist, was nach kurzer Zeit geschieht, und läfst dann über Nacht stehen. Die vorher klare Flüssigkeit ist dann zu einem weifsen, dicken Brei erstarrt. Man laugt ab und wäscht mit wenig kaltem Wasser aus. Das Dimethylolsuccinamid ist löslich in Wasser und Alkohol, ein wenig auch in Essigester, unlöslich in Äther. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser erhält man es rein vom Schmelzpunkt 167°. Eine bestimmte Kristallform des Körpers war auch unter dem Mikroskop nicht zu erkennen. Die Ausbeute beträgt 80 % der Theorie.

0,1557 gaben 0,2338 CO_2 und 0,0955 H_2O
0,2759 „ 40,4 cmm N (20°, 725 mm)
Für $C_6H_{12}O_4N_2$:

Ber.	Gef.
C = 40,99	C = 40,95
H = 6,82	H = 6,81
N = 15,91	N = 15,96

Methylendimalonamid.



2 g Malonamid werden mit wenig Wasser übergossen und 0,7 g Formaldehydlösung von 40 %, in der man vorher 0,2 g kohlensaures Kali aufgelöst hat, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei verschlossenem Gefäfs auf dem Wasserbade unter häufigem Umschütteln erwärmt. Bald beginnt die Abscheidung eines feinen weifsen Pulvers, schon bevor alles Malonamid in Lösung gegangen ist. Man erwärmt nun so lange, bis keine Amidkristalle, die deutlich von dem ausgeschiedenen Reaktionsprodukt zu unterscheiden sind, mehr wahrgenommen werden können. Nachdem man über Nacht stehen gelassen hat, filtriert man den weifsen Kristallbrei ab und wäscht ihn mit wenig Wasser aus. Das Methylendimalonamid ist schwer löslich in Äthylalkohol, Wasser, unlöslich in Äther. Man kristallisiert es aus Wasser um und erhält es rein vom Schmelzpunkt 262 °. Eine bestimmte Kristallform des Körpers war auch unter dem Mikroskop nicht zu erkennen. Die Ausbeute beträgt 70 % der Theorie.

0,2552 gaben 0,3613 CO_2 und 0,1288 H_2O
0,1203 „ 28,6 ccm N (13,5 °, 721 mm)
Für $C_7H_{12}N_4O_4$:

Ber.	Gef.
C = 38,99	C = 38,61
H = 5,55	H = 5,62
N = 25,92	N = 25,92

Curriculum vitae.

Verfasser der vorliegenden Arbeit wurde am 27. Februar 1880 zu Artern (Prov. Sachsen) als Sohn des Kaufmanns Richard Spröngerts geboren. Er besuchte das humanistische Gymnasium zu Naumburg a/Saale. Nach bestandener Reifeprüfung, Juli 1898, bezog er die Universität Jena und studierte vier Semester Chemie dortselbst. Vom Oktober des Jahres 1900 ab arbeitete Verfasser stets an der Universität München in dem Laboratorium des Geheimen Rates Prof. Dr. Ritter von Baeyer, wo er nach bestandenem Verbandsexamen und der Ergänzungsprüfung auch die vorliegende wissenschaftliche Arbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Einhorn in der organischen Abteilung des Laboratoriums ausführte.